

TROMBOLYSE VED HJERNESLAG – kliniske effekter og risiko

Av Caroline Røsbak

Veileder:

**Brynjar Fure, Forskningsleder dr med, Spesialist i indremedisin/geriatri og
nevrologi og Overlege,
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Seksjon for hjerneslag Oslo
universitetssykehus, Norge**

Sensor:

**Ole-Morten Rønning, Førsteamanuensis – Klinikk for indremedisin og
laboratoriefag,
Akershus universitetssykehus, Norge**

Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Oktober 2013

ABSTRACT	3
INNLEDNING	3
Bakgrunn hjerneslag	3
Tradisjonell slagbehandling	4
TROMBOLYSE - DEN FØRSTE EFFEKTIVE BEHANDLINGEN I HYPERAKUTT FASE	5
KLINISKE EFFEKTER	7
RISIKO	8
INDIKASJONER I NORGE I DAG	9
PRAKSIS I NORGE	10
KONKLUSJON	10
LITTERATUR	12

Abstract

Background:

In Norway, stroke is the most common cause of permanent neurological damage among adults. Most strokes are caused by a blockage of an artery in the brain due to a blood clot. Today thrombolysis is the most effective acute therapy for ischaemic stroke. Trials have been completed to look into the clinical effects and risks of treatment with thrombolytic drugs, and in this paper these questions will be discussed.

Data collection:

The clinical effects of thrombolysis and the risks related to this treatment are summarized in different international systematic reviews that are used in the present paper. The indication for thrombolytic treatment in Norway today is obtained from the national stroke guidelines at the Norwegian Directorate of Health.

Main results:

The international randomized trials show that functional dependency was reduced among the survivors. At the same time thrombolytic therapy is associated with an excess of both symptomatic and fatal intracranial haemorrhages within the 7 to 10 first days and at the end of follow up. Overall there seems to be a significant net benefit with thrombolytic therapy. Alteplase seemed to be the most favourable drug, and with increasing time to treatment there was a reduction in the benefit of thrombolysis. In Norway today there is indication for treatment if the treatment can be started within 4,5 hours after the debut of symptoms.

Conclusion:

The conclusion is that there is a net benefit of thrombolytic therapy. Thrombolytic therapy should therefore be provided for all patients who come to the hospital with acute ischaemic stroke, where intracranial haemorrhage is ruled out and treatment can be started within 4,5 hours.

Innledning

Jeg har valgt å skrive en litteraturstudie om trombolyse ved hjerneinfarkt, og hvilke kliniske effekter og risiko som er forbundet med denne behandlingen. Dette temaet har jeg valgt å skrive om etter å ha sett pasienter som kommer inn til akuttmottaket med spørsmål om cerebralt insult og om trombolyse kan være aktuelt. Jeg har valgt å først skrive litt generelt om hjerneslag og slagbehandling, for deretter å komme inn på trombolyse og hva litteraturen sier om nytte og risiko ved denne typen behandling.

Innholdet i oppgaven er hentet fra Rapport fra Kunnskapssenteret, artikkel fra Cochrane, lærebok i Nevrologi og nevrokirurgi, Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag fra Helsedirektoratet, tidsskriftartikkel fra Den norske Legeforening og ut ifra egen erfaring som turnuslegevikar ved Hamar sykehus.

Bakgrunn hjerneslag

Hjerneinfarkt skyldes svekket blodtilførsel til en del av hjernen. I hovedsak er det tromboembolisme i arterier som er årsak til hjerneinfarkt (1). Hjerneinfarkt står for om lag 85

% av alle akutte hjerneslag.

Hjerneslag er den tredje hyppigste dødsårsaken i Norge (2). Dødeligheten ved hjerneinfarkt er 10 % den første måneden og 20 % etter ett år (1). I Norge er det rundt 15-16 000 nye tilfeller av hjerneslag årlig, i tillegg er det 3000 residivslag. Cirka 75 % av pasientene er over 70 år.

Hjerneslag er den vanligste årsaken til alvorlig nevrologisk funksjonstap i den voksne befolkningen i Norge (2). Man tenker seg at rundt 70 000 nordmenn lever med sekvele etter ett eller flere hjerneslag (1). Hjerneslag er årsaken til 25 % av tilfellene med kognitiv svikt og bidrar i tillegg til ytterligere 25 %.

Konsekvensene av hjerneslag er derfor store, både for pasienten selv, pårørende og samfunnet for øvrig.

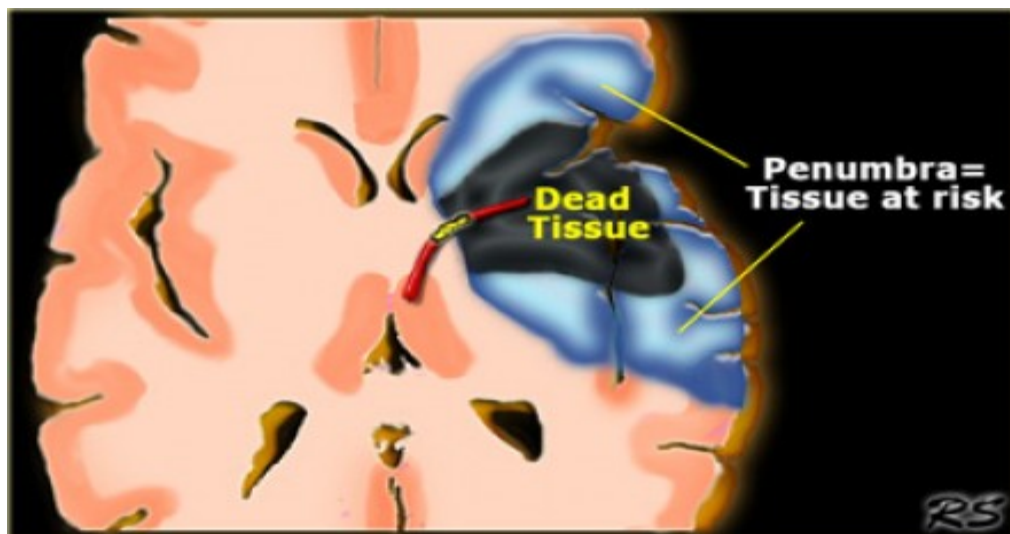
Så rask behandling som mulig er avgjørende ved hjerneslag.

Tradisjonell slagbehandling

Tradisjonell akutt behandling ved hjerneslag etter at blødning er utelukket er å gi platehemmer som acetylsalisylsyre (ASA) (1). Deretter fortsetter man med sekundær profylakse, enten med platehemmer eller antikoagulasjon.

Blodtrykksbehandling er indisert ved blodtrykk over 210 systolisk (1).

Det er viktig å kontrollere den fysiologiske homøostasen i hele akutfasen, som oksygenmetning, blodsukker, temperatur og blodtrykk. Oksygentilførsel er aktuelt ved metning under 95 %. Ved blodsukker over 8 mmol skal det gis hurtigvirkende insulin og ved temperatur over 37,5 skal det gis febernedssettende (paracetamol). For å sikre tilstrekkelig blodgjennomstrømning til de iskemiske områdene i hjernen er det viktig at blodtrykket ikke blir for lavt. Intravenøs væsketilførsel kan derfor være aktuelt ved lavt blodtrykk for å sikre best mulig vaskularisering. Alle disse tiltakene antas å ha effekt ved å bidra til at flere nevroner i pneumbrasonen overlever. Pneumbrasonen er et område av "svimeslåtte" nevroner mellom selve infarktområdet og friskt vev.



Illustrasjon av infarkt område med omkringliggende pneumbrasone (3).

Tidlig mobilisering er viktig ved gjennomgått hjerneinfarkt. Synapsenydanning og nervecelledifferensiering foregår også hos voksne som får riktig stimulering og opptrening (1). Fysioterapeuter vil kunne hjelpe pasienten med videre opptrening. Videre rehabiliteringsopphold er også en mulighet dersom det er behov for det.

Det har derfor mye å si for pasientens prognose å komme til en teambasert slagenhet med tverrfaglig kompetanse og faste prosedyrer. På en slagenhet vil pasienten bli tilsett av et team bestående av leger innen spesialitetene indremedisin, nevrologi eller geriatri samt av fysioterapeuter, ergoterapeuter, sykepleiere og logopeder. Pasientens situasjon vil da bli kartlagt ut ifra flere synsvinkler, og pasienten vil da få tilrettelagt ett individuelt opplegg som kan bidra til best mulig rehabilitering.

Å gi forebyggende behandling etter gjennomgått hjerneinfarkt er viktig. Uten sekundærprofylaktisk behandling er det 5-15 % sannsynlighet for å få nytt hjerneinfarkt innen ett år (2). Pasienter som har hatt hjerneinfarkt har også 2-3 ganger høyere risiko for andre vaskulære hendelser sammenlignet med andre (2).

Ut ifra Kunnskapssenterets rapport er det konkludert med at acetylsalisylsyre i kombinasjon med dipyridamol er mer effektivt som sekundærprofylakse enn ASA alene og like effektivt som klopidoogrel alene. Dersom en pasient som har gjennomgått et hjerneinfarkt i tillegg har atrieflimmer, er warfarin eller et av de nye antikoagulantia mer effektivt som sekundærprofylakse enn ASA.

Det er også viktig at pasientens blodtrykk og kolesterolnivå følges opp etter gjennomgått hjerneinfarkt. Blodtrykket bør ligge ned mot 130/80 og LDL-kolesterol rundt 2-tallet (1). Oppstart med blodtrykkssenkende og kolesterolsenkende kan derfor være aktuelt. Ved carotis-stenose med mer enn 60 % redusert diameter er det vist at kirurgisk behandling er mere effektivt enn medisinsk behandling alene med tanke på risikoen for nytt hjerneinfarkt (1).

Trombolyse - den første effektive behandlingen i hyperakutt fase

Årsaken til mer enn 50 % av hjerneinfarktene er okklusjon av en stor eller mellomstor arterie i hjernen (1). Småkarssykdom med okklusjon av et lite kar utgjør cirka 20 – 30 %. Den eneste dokumenterte effektive medikamentelle behandlingen av akutt hjerneinfarkt er i dag intravenøs trombolytisk behandling (4) med rekombinant vevsplasminogenaktivator, Alteplase, i de fleste land. Målet med behandlingen er å løse opp proppen slik at infarktområdet får økt gjennomblødning og dermed redusert endelige størrelse på infarktområdet (1).

Når pasienter med spørsmål om hjerneslag kommer inn i akuttmottaket, er ett verktøy som benyttes for å kartlegge de nevrologiske utfallene, NIHSS-skåre skjema (NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale). I skjemaet registreres pasientens skåre både i motorikk og språk. Dette skjemaet er sammen med pasientens alder det som står sterkest for å kunne forutsi noe om dødelighet og funksjonsnivå videre (1). Intravenøs trombolytisk behandling er indisert dersom det foreligger klare nevrologiske utfall, for eksempel ut ifra NIHSS-skåre skjema, og ingen klinisk bedring (1).

Kriteriene for å starte behandling med Alteplase er (5):

- Klinisk diagnose av hjerneinfarkt med klare nevrologiske utfall
- Symptomdebut under 4,5 timer før behandlingen startes. Dersom debuttidspunkt er ukjent regnes debut som det tidspunktet da pasienten sist ble observert som normal.

Kriterier som taler mot behandling med Alteplase er (5):

- Tidligere sykehistorie
 - Hjerneslag eller traume mot hodet i de 3 forutgående månedene
 - Tidligere hjerneblødning
 - Intrakraniell neoplasi, arteriovenøs malformasjon eller aneurisme
 - Nylig intrakraniell eller intraspinal kirurgi
 - Arteriell punktur på et sted hvor man ikke kan legge kompresjon i de tidligere 7 dagene
- Klinikk
 - Symptomer som tyder på hjerneblødning (klinisk vanskelig)
 - Vedvarende økt blodtrykk, systolisk over 185 eller diastolisk over 110
 - Serum glukose under 2,8 mmol/L
 - Aktiv indre blødning
 - Økt blødningstendens
- Hematologi
 - Trombocytter under 100.000 per kubikkmillimeter blod
 - Gjeldende antikoagulasjonsbruk med INR over 1,7
 - Heparin bruk innen 48 timer og med unormalt økt aktivert partiell tromboplastintid
 - Gjeldende bruk av direkte trombin hemmer eller direkte faktor Xa hemmer
- CT caput
 - Tegn til blødning
 - Tegn til multilobært infarkt med hypodensitet som rammer mer enn 33 % av den cerebrale hemisfæren

Kriterier som relativt taler mot behandling med Alteplase er (5):

- Kun små eller isolerte nevrologiske utfall, for eksempel rene sensoriske utfall
- Spontan tilbakegang av symptomene på hjerneslag
- Stort kirurgisk inngrep eller alvorlig traume i de forutgående 14 dagene
- Gastrointestinal- eller urinveisblødning i de forutgående 21 dagene
- Hjerteinfarkt i de tidligere 3 månedene
- Anfall ved begynnelsen av slaget med postictus nevrologisk svekkelse, når det er uklart om nevrologiske utfall skyldes iskemisk lesjon eller postictalt ødem i epileptisk fokus, såkalt Todd's parese
- Graviditet

Tilleggs eksklusjonskriterier for Alteplase behandling mellom 3 til 4,5 timer etter symptomdebut (5):

- Alder over 80 år, men dette kriteriet er ikke absolutt. I praksis vurderer de fleste sykehus biologisk alder
- Oral antikoagulasjonsbehandling uavhengig av INR
- Alvorlig hjerneslag med NIHSS skår over 25
- Kombinasjon av både tidligere iskemisk slag og diabetes mellitus

Tid er essensielt i den hyperakutte fasen for hjerneinfarkt. Sykehistorien, den kliniske

undersøkelsen, blodglukose, oksygensaturasjon og CT caput uten kontrast er de viktigste faktorene for å avgjøre om man har med et hjerneinfarkt å gjøre (5). Det er viktig å gjøre seg opp en mening raskt om pasientens symptomer skyldes iskemi i hjernen med risiko for varig funksjonstap hos pasienten grunnet infarkt (5).

Ut ifra Kunnskapssenterets rapport som er bygget på 4 systematiske oversikter av 14 randomiserte kontrollerte studier med høy og middels kvalitet, så gir trombolyse gitt innen 3 timer etter symptomdebut klar helsegevinst sammenlignet med ingen trombolytisk behandling (2). Behandling gitt innen 3 timer viste redusert funksjonshemming, men hadde i følge rapporten ingen effekt på dødelighet. Trombolyse gitt mellom 3 – 5 timer etter symptomdebut gir imidlertid lavere livskvalitet og kortere forventet levealder sammenlignet med ingen trombolytisk behandling (2). Trombolyse gitt mellom 3 – 5 timer viste ingen klar forskjell i dødelighet eller funksjonshemming, men medførte derimot økt risiko for blødning.

Kliniske effekter

De kliniske effektene av trombolyse er hentet fra artikkelen *Thrombolysis for acute ischaemic stroke* fra Cochrane Library (6). Artikkelen bygger på 26 ulike randomiserte kontrollerte studier med til sammen 7152 pasienter. 55 % av dataene kommer fra studier hvor Alteplase ble brukt. I de fleste studiene var trombolyse gitt innen 3 timer etter symptomdebut, men behandlingsstart strakk seg opp mot 6 timer i noen av studiene. Kun 0,5 % av pasientene var over 80 år.

Trombolyse er i følge artikkelen en av de mest lovende behandlingene for hjerneinfarkt. Endelig funksjonsnivå var tilgjengelig fra 6283 pasienter. Det var en signifikant reduksjon i dødelighet eller funksjonshemming med trombolyse, 51,8 % av de som ble behandlet med trombolyse mot 55,8 % av de i kontrollgruppen. Dette representerte en odds ratio (OR) på 0,81 med 95 % konfidensintervall (KI) fra 0,73 til 0,90 ($p < 0,0001$). Det vil si det samme som 50 færre dødsfall eller redusert funksjonsnivå per 1000 behandlede pasienter.

Dersom man så på studiene som brukte Alteplase alene (3852 pasienter), så var det også en signifikant reduksjon i dødelighet eller funksjonshemming sammenlignet med kontrollgruppen. OR var da 0,78 med 95 % KI på 0,68 til 0,88 ($p = 0,0001$). Dette vil si 60 færre dødsfall eller redusert funksjonshemming per 1000 pasienter som fikk trombolyse.

Det var signifikante forskjeller mellom de ulike studiene, en signifikant heterogenitet. Det ble derfor gjennomført en randomisert-effekt modell, for å finne ut om det var en signifikant forskjell uavhengig av heterogeniteten mellom gruppene. Resultatet ble da en OR på 0,81 med 95 % KI på 0,70 til 0,94 ($p = 0,006$) for alle gruppene og en OR på 0,77 med 95 % KI på 0,60 til 0,97 ($p = 0,03$) for Alteplase gruppene alene, altså fortsatt en signifikant reduksjon i dødsfall eller funksjonshemming.

Man så også på funksjonsnivået mot slutten av oppfølgingsperioden av pasientene. Da fant man fortsatt en redusert funksjonshemming blant pasientene som hadde fått trombolyse, målt til 82 pasienter per 1000 behandlet med trombolyse. OR 0,67 med 95 % KI på 0,61 til 0,75 ($p < 0,00001$). Det var da ingen signifikant forskjell i heterogenitet mellom gruppene. Dette tyder på at det er en høyst signifikant og betydelig reduksjon i funksjonshemming blant de som fikk trombolyse. Blant de som fikk Alteplase var det en lignende reduksjon med OR på 0,71 med 95 % KI på 0,62 til 0,81 ($p < 0,00001$).

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom studiene ut ifra hvilket trombolytisk medikament som ble brukt. Det er derfor mest sannsynlig at det er andre faktorer enn hvilket medikament som ble brukt som kan forklare heterogeniteten mellom studiene. Dette kan være faktorer som dosering, administrasjonsmåte og tidspunkt for behandling. Videre studier med direkte randomisering vil være nødvendig for å få klare svar på dette.

Det var en signifikant reduksjon i dødelighet eller funksjonshemming med trombolytisk behandling for pasientene som ble randomisert innen 3 timer sammenlignet med kontrollgruppen. Død eller funksjonshemming så man hos 49,7 % av de som fikk trombolyse og hos 60,3 % for de i kontrollgruppen. OR 0,66 med 95 % KI 0,53 til 0,83 ($p = 0,0003$). Dette vil si 103 færre dødsfall eller funksjonshemming blant 1000 pasienter som ble behandlet med trombolyse innen 3 timer.

Man sammenlignet derfor studier hvor tidsvinduene var rapportert, og fant at det ikke var noen statistisk signifikant forskjell på behandling innen 3 timer og behandling mellom 3 – 6 timer. Effekten på dødelighet eller funksjonshemming var lik om behandlingen startet før eller etter 3 timer. Når behandling ble gitt innen 3 timer var OR 0,71 med 95 % KI 0,52 til 0,96 og med behandling gitt mellom 3 og 6 timer var OR 0,95 med 95 % KI 0,82 til 1,10. Dette viser allikevel en trend mot at jo tidligere behandlingen blir gitt, jo bedre utfall, som man også vil forvente, ettersom en mindre del av pneumbrasonen kan reddes lenger ut i forløpet av iskemiske hjerneslag.

Selv om man fant at det ikke var en statistisk forskjell mellom å starte behandling innen 3 timer eller mellom 3 – 6 timer, så betyr det ikke at tidsaspektet for start av behandling er uten betydning. De største studiene med størst pasientgrunnlag ga nemlig trombolyse innen tre timer. Det var få pasienter i utregningsgrunnlaget for trombolyse mellom 3 – 6 timer. Det foreligger altså ikke nok data til å kunne avgjøre dette spørsmålet helt ut ifra denne studien. Resultatet kan også ha blitt påvirket av andre faktorer, som for eksempel at alvorlighetsgraden av infarkt kan ha spilt inn på hvor raskt behandlingen ble startet.

Risiko

Risiko ved trombolyse er hentet fra Cochrane oversikten (6).

Først så man på den totale dødeligheten innen de 7 til 10 første dagene etter hjerneslag. Man så da at det var en signifikant økning av tidlige dødsfall hos de som fikk trombolytisk behandling. 11,91 % av de som fikk trombolyse døde sammenlignet med 7,67 % i kontrollgruppene. Dette vil si en OR på 1,76 med 95 % KI på 1,44 til 2,16 ($p < 0,00001$). Det var en svak signifikant heterogeniteten mellom gruppene.

Den totale dødeligheten innen de 7 til 10 første dagene for gruppene som brukte Alteplase alene viste ikke-signifikant økt dødelighet med OR 1,23 og 95 % KI 0,88 til 1,71 ($p = 0,43$). Det ble foretatt en randomisert-effekt modell for alle gruppene som viste signifikant økt dødelighet med trombolyse. OR 1,68, 95 % KI 1,22 til 2,30 ($p = 0,001$).

Man så en signifikant omtrent femdoblet økning i dødelig intrakraniell blødning ved trombolyse sammenlignet med kontrollgruppene. OR 4,40, 95 % KI 3,21 til 6,03 ($p < 0,00001$). Det var ingen signifikant heterogenitet mellom gruppene. Da man så på dødsfall

uten intrakraniell blødning som årsak fant man OR 1,08 og 95 % KI på 0,85 til 1,38 ($p = 0,54$). Det vil si at de fleste tidlige dødsfallene etter trombolytisk behandling skyldes intrakraniell blødning.

Symptomatisk intrakraniell blødning ble også analysert, medregnet de dødelige. Man så også her en signifikant økning ved trombolyse sammenlignet med kontrollgruppen. OR var 3,49 med 95 % KI på 2,81 til 4,33 ($p < 0,00001$). Å ekskludere studiene med lavere dosering av trombolyse som hadde lavere tall for dødelig og symptomatisk intrakraniell blødning hadde liten effekt på samlet resultat på grunn av få data i dette materialet.

Symptomatisk cerebralt ødem var det en marginal reduksjon av ved trombolyse, men reduksjonen var ikke stor nok til å regnes som statistisk signifikant. Med OR 0,79, 95 % KI 0,62 til 1,01 ($p = 0,06$).

Dødelighet i oppfølgingsperioden ble også målt, og man fant da en beskjeden, men signifikant økning i dødelighet blant de som hadde fått trombolyse sammenlignet med kontrollgruppen, henholdsvis 16,5 % og 13,9 %. OR 1,31, 95 % KI 1,14 til 1,50 ($p < 0,0001$). Dette vil si en økning med 30 dødsfall i gjennom hele oppfølgingen blant hver 1000 som fikk trombolytisk behandling. Da man så på studiene som brukte intravenøs Alteplase alene så man en ikke-signifikant økning av dødsfall blant de som fikk trombolyse. Det var en økning med 10 dødsfall per 1000 som fikk trombolyse. På grunn av heterogenitet mellom alle studiene utførte man en randomisert effekt-modell, og fant da en statistisk signifikant høyere dødelighet med trombolyse, med OR 1,29, 95 % KI 1,04 til 1,59 ($p = 0,02$).

Man sammenlignet også dødsfall som fant sted mellom 7 til 10 dager og dødsfall som fant sted i slutten av oppfølgingsperioden. For denne gruppen var det 7,57 % dødsfall for de som hadde fått trombolyse og 7,81 % dødsfall for kontroll pasientene. En forskjell med OR 1,05, 95 % KI 0,84 til 1,31 ($p = 0,69$). Dette tyder i den retning at de fleste dødsfall som skjer grunnet trombolyse finner sted innen 7 til 10 dager. Det var en signifikant heterogenitet mellom gruppene og flere data burde derfor fremskaffes for å være sikker på resultatet.

Indikasjoner i Norge i dag

I følge Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag fra Helsedirektoratet er indikasjonene for behandling med intravenøs Alteplase i Norge i dag at behandling kan startes innen 4,5 timer etter symptomdebut og at hjerneblødning er utelukket ved hjelp av bildediagnostikk (7).

I retningslinjen står det at intravenøs trombolyse med Alteplase innen 4,5 timer reduserer alvorlig funksjonshemming hos selekterte pasienter med hjerneinfarkt. Ut ifra en samleanalyse er det vist at gode langtidsresultater er sett ved behandling startet innen 3 timer. Behandlingsstart mellom 3 til 6 timer viser en litt mer usikker effekt. Jo tidligere behandlingen startes, jo bedre er effekten.

Derfor er foreløpig godkjent tidsvindu for trombolyse 3 timer, men med mulighet til å gi trombolyse også inntil 4,5 timer for utvalgte pasienter.

Retningslinjen sier også at trombolyse er sikkert og effektivt hos sykehus som har liten erfaring med trombolyse. Behandling med trombolyse må derfor være et tilbud ved alle

sykehus som tar imot slagpasienter.

Praksis i Norge

I artikkelen *Trombolytisk behandling ved hjerneinfarkt* (4) er fordelaktige effekter samt komplikasjoner ved trombolyse sett på blant de 100 første pasientene med infarkt i arteria cerebri media som fikk denne type behandling ved Haukeland universitetssykehus. Materialet i artikkelen er hentet fra perioden mellom 1998 og 2005. Trombolyse ble først godkjent som behandling i Norge i 2003, men etisk komité vurderte behandlingen i 1998. Pasientene som fikk behandling mellom 1998 til 2003 fikk derfor behandling uten godkjent indikasjon, men med pasientens eget eller pårørendes samtykke.

Trombolytisk behandling ble startet innen 3 timer fra symptomdebut og etter vurdering av nevrologiske utfall og CT-bilder. NIHSS-skåre ble benyttet som mål for de nevrologiske utfallene. Doseringen av Alteplase var 0,9 mg/kg, hvor 10 % ble gitt som bolus og resten som intravenøs infusjon i løpet av 1 time. Det ble ikke gitt platehemmer eller heparin i det første døgnet etter trombolyse.

I tillegg til NIHSS-skåre før behandling, så ble de nevrologiske utfallene også testet etter 2 og 24 timer. 10 poeng reduksjon i NIHSS-skåre ble regnet som betydelig bedring, 4 – 9 poeng reduksjon var klinisk signifikant og 1 – 3 poeng reduksjon var minimal bedring. Pasientene ble observert nøye med tanke på blodtrykk, puls, blodsukker, temperatur og oksygenmetning. Blodtrykkssenkende (intravenøs labetalol) ble gitt ved systolisk trykk > 185 eller diastolisk trykk > 110, ved temperatur > 37,5 ble det gitt paracetamol og ved blodsukker > 8 ble det gitt hurtigvirkende insulin.

Etter ett døgn ble det tatt et kontroll CT-bilde. Dersom klinisk forverring ble dette tatt tidligere. Ved hjelp av et strukturert telefonintervju gjennomførte man langtidsoppfølging av pasientene. Pasientene ble da scoret etter en modifisert Rankin-skala, hvor mRS 0 – 2 tilsvarende godt resultat, mRS 3 – 5 vil si dårlig resultat og mRS 6 tilsvarende død.

Blant de 100 pasientene ble 49 % markant bedre i løpet av det første døgnet etter trombolyse. Forskjellig grad av blødning oppstod hos 10 % av pasientene. Hos 3 pasienter oppstod stort hjerneødem med truende herniering, disse pasientene hadde alvorlige utfall ved innkomst og forholdsvis ung alder til felles. Langtidsresultatene talte også for trombolyse hvor 55 % hadde mRS 0 – 2, 31 % hadde mRS 3 – 5 og 13 % med mRS 6. Fordelene ved trombolyse var altså større enn komplikasjonene. Rutine med trombolytisk behandling ble derfor vurdert som tilfredsstillende og effektivt.

I studien ble også tidsbruken fra ictus til behandlingsstart med trombolyse registrert. Over studieperioden på 7 år ble det registrert at tid fra ictus til ankomst på sykehus ikke ble redusert. Derimot var det redusert tidsbruk i alle ledd på sykehuset, mest reduksjon var det i tiden fra innledende legeundersøkelse til CT.

Konklusjon

Trombolytisk behandling er en behandlingsform hvor de positive kliniske effektene er større enn risikoen ved behandlingen. Det er vist at det er en signifikant økning av dødsfall innen de

7 til 10 første dagene etter behandling med trombolyse, hvor de fleste skyldes intrakraniell blødning. Men blant de som overlevde behandlingen var det en signifikant redusert funksjonshemming. Netto er det altså en signifikant fordel med trombolyse. 50 pasienter unngikk død eller funksjonshemming for hver 1000 som ble behandlet med trombolyse.

Ut ifra studiene er Alteplase det trombolytiske medikamentet som har størst reduksjon i funksjonshemming og død sammenlignet med andre medikamenter. Men flest data kom også fra studier hvor intravenøs Alteplase ble brukt. Det mangler derfor nok data fra de andre medikamentene til å kunne si at dette er et reelt sammenligningsgrunnlag.

Jo tidligere behandlingen settes i gang, jo bedre klinisk effekt ser man. I den internasjonale oversikten som ble brukt som kilde i denne oppgaven, så ble trombolytisk behandling startet innen 3 timer i de fleste studiene. I oversikten ser man at risikoen ved trombolyse forblir omtrentlig den samme uavhengig av tidsvinduet for behandlingsstart. Derimot ser man at den positive effekten av trombolyse blir større jo før behandling startes, man så også en netto fordel av trombolyse helt opp mot 6 timer etter symptomdebut, men datagrunnlaget fra behandlingsstart etter 3 timer er ikke stort nok til at resultatene kan regnes som statistisk signifikante. Tidsaspektet har derfor betydning for behandlingsresultatet.

Ved akutt hjerneinfarkt bør derfor pasienter få trombolyse dersom kriteriene for å kunne få slik behandling er oppfylt. Indikasjonen i Norge i dag er at trombolyse skal være et tilbud for alle pasienter som kommer til sykehus med symptomer på hjerneinfarkt, og hvor hjerneblødning er utelukket og behandling kan startes innen 4,5 timer etter symptomdebut.

Litteratur

1. Dahl A, Lund C, Bjørnstad A, Russell D. Cerebrovaskulære sykdommer. I: Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt T, red. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen. 5. utg. Høvik: Vett & Viten; 2010. s 341-359.
2. Wisløff T, Hamidi V, Ringerike T, Harboe I, Klemp M. Intravenøs trombolytisk behandling av hjerneinfarkt i akutfasen og sekundær blodproppforbyggende behandling (platehemmende behandling og antikoagulasjonsbehandling) etter hjerneslag [Internett]. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 22. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 16.12.2010. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Intraven%C3%B8s+trombolytisk+behandling+av+hjerneinfarkt+i+akutfasen+og+sekund%C3%A6r+blodproppforebyggende+behandling+%28platehemmende+behandling+og+antikoagulasjonsbehandling%29+etter+hjerneslag.11102.cms>
3. M. Thurnher. Brain ischemia – Imaging in Acute Stroke. Radiology Assistant [Internett]. Tilgjengelig fra: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p483910a4b6f14/brain-ischemia-imaging-in-acute-stroke.html>
4. Varga V, Waje-Andreassen U, Næss H, Lundstadsveen MT, Thomassen L. Trombolytisk behandling ved hjerneinfarkt. Tidsskrift for Den norske legeforening [Internett]. Nr. 21 – 5 november 2009; 129:2214-7. Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/article/1908136>
5. Oliveria-Filho J, Koroshetz WJ. Initial assessment and management of acute stroke. UpToDate [Internett]. [Oppdatert 15. juli 2013]. Tilgjengelig fra: http://www.uptodate.com/contents/initial-assessment-and-management-of-acute-stroke?detectedLanguage=en&source=search_result&search=acute+stroke&selectedTitle=1~107&provider=noProvider
6. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. The Cochrane Library [Internett]. Oct 2009, Issue 4. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000213.pub2/abstract> DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub2.
7. Nasjonal retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Helsedirektoratet. 04/2010. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-behandling-og-rehabilitering-ved-hjerneslag-fullversjon/Publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-behandling-og-rehabilitering-ved-hjerneslag-fullversjon.pdf>